

УДК 616.12-008.318.1

DOI 10.17802/2306-1278-2019-8-3-96-103

## РОЛЬ АУТОАНТИТЕЛ К РАЗЛИЧНЫМ КЛЕТОЧНЫМ И ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМ СТРУКТУРАМ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ ПРИ НАРУШЕНИЯХ РИТМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.В. Плотникова<sup>1,2</sup>✉, Л.И. Свинцова<sup>1</sup>, О.Ю. Джаффарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Киевская, 111а, г. Томск, Российская Федерация, 634012; <sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Московский тракт, 2, г. Томск, Российская Федерация, 634050

### Основные положения

- В статье представлены вопросы участия иммунной системы в возникновении нарушения ритма сердца различного генеза.

### Резюме

В статье представлен обзор литературных данных о роли аутоиммунных механизмов в развитии нарушений ритма и проводимости различного генеза. Были отобраны литературные источники из электронно-поисковых систем PubMed, Medline, Google Scholar. Установлено, что ряд заболеваний сердца (дилатационная кардиомиопатия, миокардиты, нарушения проводимости), характерных для детского и подросткового возрастов, характеризуются увеличением титра к внутриклеточным белкам, специфичным для миокардиоцитов и клеток проводящей системы сердца. Выбраны кандидатные аутоантитела-маркеры аутоиммунной реакции, обоснованы показания для анализа иммунного статуса при нарушениях ритма сердца в популяции детей и подростков.

### Ключевые слова

Антикардиальные аутоантитела • Нарушения ритма сердца • Дети

Поступила в редакцию: 13.03.19; поступила после доработки: 25.05.19; принята к печати: 17.06.19

## THE ROLE OF AUTOANTIBODIES IN VARIOUS CELLULAR AND INTRACELLULAR CARDIAC STRUCTURES IN CHILDREN WITH HEART RHYTHM DISTURBANCES (A REVIEW)

I.V. Plotnikova<sup>1,2</sup>✉, L.I. Svintsova<sup>1</sup>, O.Yu. Dzhaffarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", 111a, Kievskaya St., Tomsk, Russian Federation, 634012; <sup>2</sup>Siberian State Medical University, 2, Moskovsky trakt, Tomsk, Russian Federation, 634055

### Highlights

- The article discusses the role of the immune system in the incidence of heart rhythm disturbances of various origins.

### Abstract

This review discusses the role of autoimmune mechanisms in the development of heart rhythm disturbances and conduction disorders of various origins. The search was performed using PubMed, Medline and Google Scholar. Specific cardiovascular diseases (dilated cardiomyopathy, myocarditis, conduction disorders) developing in childhood and adolescence are associated with an increase in titer to intracellular proteins specific to myocytes and cells of the cardiac conduction system. Candidate autoantibodies markers for autoimmune response have been selected. The rationale for analyzing the immune status of heart rhythm disturbances in children and adolescents has been provided.

### Keywords

Anticardiac autoantibodies • Heart rhythm disturbances • Children

Received: 13.03.19; received in revised form: 25.05.19; accepted: 17.06.19

Для корреспонденции: Плотникова Ирина Владимировна, e-mail: [ivp@cardio-tomsk.ru](mailto:ivp@cardio-tomsk.ru), тел.: +79069514352, +7(3822)558239; адрес: 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, 111а

Corresponding author: Plotnikova Irina V., e-mail: [ivp@cardio-tomsk.ru](mailto:ivp@cardio-tomsk.ru), phones: +79069514352, +7(3822)558239; address: Russian Federation, 634012, Tomsk, 111a, Kievskaya St.

### Список сокращений

ААТ – аутоантитела	НРС – нарушений ритма сердца
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия	цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

В последние десятилетия в зарубежной и отечественной литературе активно обсуждаются вопросы участия органоспецифических аутоиммунных реакций у пациентов с различной сердечно-сосудистой патологией, в том числе при нарушениях сердечного ритма [1–5]. Развитие любого заболевания на молекулярном уровне сопровождается нарушением синтеза и распада компонентов клеток органа, что приводит к изменению продукции органоспецифических аутоантител (ААТ), которым в организме отводится роль либо «свидетелей» – маркеров патологического процесса, либо его активных участников, способных к повреждению клетки, либо «санитаров», посредством которых происходит клиренс пораженного органа от продуктов ускоренного апоптоза и стимулируются процессы регенерации [5–7].

В литературе продолжают дискуссии о первичности и вторичности аутоиммунных реакций в развитии сердечно-сосудистой патологии, в частности, дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), миокардита, при которых предполагается, что аутоиммунные механизмы могут быть причиной возникновения нарушений ритма и проводимости сердца. Большинство исследователей едины во взглядах на стадийность отдельных звеньев иммунопатологического процесса при сердечно-сосудистой патологии [3, 5, 8]. Вклад аутоиммунных механизмов в патофизиологию сердечно-сосудистых заболеваний долгое время недооценивался, несмотря на то, что еще в середине прошлого столетия ряд авторов описали ААТ к проводящей ткани сердца при ряде системных заболеваний [9].

В последние десятилетия появляется все больше доказательств того, что значительная часть случаев ДКМП ассоциирована с нарушениями клеточного и гуморального иммунитета. Различные аутоиммунные процессы, наряду с вирусной инфекцией, интоксикацией, генетическими дефектами, являются одними из основных факторов формирования данного заболевания [8, 10]. Значительную роль в формировании ДКМП играют миокардиты, некоторые виды которых обусловлены искаженным иммунным ответом, в результате чего в крови у большинства пациентов образуются специфические антикардиальные ААТ, выявляемые иногда еще до развития первых клинических проявлений заболевания [8, 11]. Во многих исследованиях было показано, что значительная часть случаев ДКМП сопровождается аутоиммунными нарушениями, в результате кото-

рых образуются и накапливаются ААТ к  $\beta$ 1-адренорецепторам миокарда, к тяжелой цепи миозина, к митохондриальным белкам, мускариновым рецепторам, а также циркулирующие иммунные комплексы и провоспалительные цитокины, которые играют немаловажную роль в возникновении жизнеугрожающих нарушений ритма сердца (НРС), в частности желудочковых аритмий [8, 12, 13].

В нарушении сердечной деятельности у пациентов с ДКМП существенное значение отводят ААТ к миозину, сарколемальным белкам, к G-белкам связанным рецепторам. принадлежащим к иммуноглобулинам подкласса G-3 [14, 15].

Saforio и соавт. в своих исследованиях обнаружили у пациентов с ДКМП и миокардитами с помощью метода иммуноблоттинга и иммуноферментного анализа ряд антигенов для кардиоспецифичных ААТ. Таковыми являлись,  $\alpha$ -изоформа миозина, специфичная для предсердий, и  $\beta$ -изоформа, специфичная для желудочков и мышечной ткани, неидентифицированные сарколемные белки, митохондриальные ферменты,  $\beta$ 1-адренергические и мускариновые рецепторы. Было показано, что у пациентов с ДКМП при прогрессировании заболевания происходит исчезновение антикардиальных ААТ из циркуляции. Помимо пациентов с ДКМП органоспецифичные ААТ были обнаружены и у их родственников, у которых не было клинических признаков заболевания, но при этом были выявлены ряд эхокардиографических признаков ранней стадии формирования болезни. Авторы считают, что выявленные ААТ можно считать маркерами ранней стадии развития ДКМП [16, 17].

Несмотря на то, что при ДКМП было обнаружено существование различных ААТ, ряд исследований продемонстрировали, что у пациентов с этим заболеванием наличие ААТ к  $\beta$ 1-адренорецепторам миокарда сопровождается более низкой сократимостью левого желудочка, более высокой частотой возникновения тяжелых желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [8, 18].

В комплексном лечении пациентов с ДКМП и миокардитами, сопровождающихся НРС и сердечной недостаточностью, используют метод иммуносорбции. Удаление циркулирующих антикардиальных ААТ с помощью этого метода приводит к улучшению сердечной деятельности и элиминации воспалительных процессов в миокарде, что является одним из подтверждений участия ААТ в патогенезе этих патологических процессов [18–20].

На сегодняшний день для пациентов детского возраста показана тесная взаимосвязь аутоиммунных механизмов с развитием врожденной блокады сердца. Первыми ААТ, между которыми была выявлена взаимосвязь с повреждением проводящей системы сердца, были малые цитоплазматические рибонуклеопротеины (Ro/SS-A и La/SS-B). Известно, что при наличии в сыворотке матери этих ААТ, последние могут проходить через плаценту и уже внутриутробно вызывать аутоиммунное повреждение атриовентрикулярной ткани плода [21, 22]. У таких плодов наряду с поражением проводящей системы сердца, может возникать аутоиммунное повреждение кардиомиоцитов, которое приводит к развитию аутоиммунного миокардита. Механизм, посредством которого материнские anti-Ro/SS-A – anti-La/SS-B антитела инициируют образование рубца в атриовентрикулярном узле, еще до конца не определен. Исследования *in vitro* и *in vivo* предполагают, что патологический каскад, который ведет к образованию рубца, может быть инициирован апоптозом, который приводит к перемещению SSA/Ro-SSB/La антигенов и их связыванию с материнскими ААТ [23, 24]. Наряду с малыми цитоплазматическими рибонуклеопротеинами, немаловажную роль в патогенезе врожденной атриовентрикулярной блокады могут играть ААТ к  $\beta 1$ -адренорецепторам и М-холинорецепторам сердца новорожденных, экспрессия человеческого ретровируса-3 в фетальной ткани сердца [25, 26].

Еще одна патология, при которой очевидна ассоциация аутоиммунных реакций – это синдром слабости синусового узла. В ряде исследований было показано, что уровень антител к проводящей системе сердца, а именно антител к синусовому и атриовентрикулярному узлам, значительно повышен у взрослых пациентов с этой патологией в сравнении с группой здоровых лиц. Напротив, концентрация ААТ к клеткам пучка Гиса и волокнам Пуркинью была низкой, как в группе больных, так и в группе контроля [27]. Аналогичные результаты были получены в детской популяции. Е.Б. Поляковой и М.А. Школьниковой были обнаружены клинически значимые титры ААТ к проводящей системе сердца у детей с синдромом слабости синусового узла высокой степени градации [28].

Наиболее важным подтверждением аутоиммунной гипотезы развития аритмий является обнаружение в сыворотке крови антикардиальных ААТ у пациентов с идиопатическими наджелудочковыми и желудочковыми нарушениями ритма. Частота выявления ААТ к  $\beta 1$ -адренорецепторам миокарда у этой категории больных сопоставима со значениями этого показателя у пациентов с заболеваниями миокарда (ДКМП, хронический миокардит) и существенно выше, чем у здоровых лиц [26, 29, 30].

Доказано, что ААТ к  $\beta 1$ -адренорецепторам яв-

ляются их агонистами, т.е. обладают катехоламиноподобными эффектами [30, 31]. Происходящая при этом, как и при действии катехоламинов, перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция может приводить к появлению деполяризаций, способных инициировать триггерную электрическую активность – один из возможных механизмов развития аритмий [30, 32].

Каналопатии сердца составляют значительную долю аритмий и внезапной сердечной смерти у пациентов без структурных заболеваний сердца. Общеизвестно, что генетические дефекты ионных каналов в сердце являются ключевыми факторами во многих случаях ее возникновения. Тем не менее, в последние годы все больше появляется данных свидетельствующих о том, что не только генетические изменения, но также аутоиммунные и воспалительные факторы могут вызывать дисфункцию данных каналов и способствовать возникновению аритмий. В частности, было выявлено несколько аритмогенных ААТ, нацеленных на специфические кальциевые, калиевые или натриевые каналы в сердце. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что эти ААТ могут вызывать нарушения проводимости и жизнеугрожающие тахикардии, вызывая существенные электрофизиологические изменения [33–35].

Представляет интерес исследовательская работа российских ученых, в которой было показано, что по сравнению со здоровыми лицами, у пациентов с синдромом Вольф-Паркинсона-Уайта и атриовентрикулярной узловой тахикардией отмечалось статистически значимое увеличение антикардиальных ААТ, в развитии которых до настоящего времени предполагалось участие исключительно морфологических особенностей проводящей системы сердца. Авторы данного исследования выдвинули гипотезу о том, что развитие аутоиммунного воспаления является, вероятно, провоцирующим фактором, необходимым для реализации НРС, связанных с наличием дополнительных предсердно-желудочковых соединений [36].

К факторам, которые играют значимую роль в патогенезе фибрилляции предсердий, относят электрические, структурные, нейрогуморальные и воспалительные процессы. Существуют работы, доказывающие, что в возникновении данного нарушения ритма значимый вклад вносят аутоиммунные механизмы. Первыми антителами, обнаруженным при постоянной форме фибрилляции предсердий, были антитела против тяжелой цепи миозина, которые ранее были обнаружены у пациентов с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией [37]. В последующем у пациентов с фибрилляцией предсердий были обнаружены антитела к Na/K ATPase, M2- мускариновым холинергическим рецепторам,  $\beta 1$ -адренорецепторам [26].

В ряде исследований было показано, что идиопатические НРС могут быть ранней манифестацией единого иммунопатологического процесса в сердце [25, 30, 32]. Циркуляция антител-агонистов  $\beta$ 1-адренорецепторов выявлена при желудочковых тахикардиях, а М2-холинорецепторов – при дисфункции синусового узла. Антитела-агонисты к  $\beta$ 1-адренорецепторам стимулируют продукцию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), а антитела к М2-холинорецепторам соответственно тормозят. Высокая концентрация внутриклеточного цАМФ стимулирует медленный кальциевый ток и создаёт тем самым условия для формирования гетеротопных очагов аритмии. Антитела к  $\beta$ 1-адренорецепторам и М2-холинорецепторам могут играть роль в патогенезе аритмии не только за счет их функционального воздействия на рецепторы и изменение электрофизиологических свойств кардиомиоцитов, но и за счет их структурного повреждения последних [38].

Вместе с тем следует указать, что окончательная роль антикардиальных ААТ при различных патологических процессах в сердце не определена. Так, наряду с представлением о том, что антитела к  $\beta$ 1-адренорецепторам обладают свойствами их агонистов, вызывая стойкий положительный кардиоинотропный эффект и способствуя развитию аритмий, существует точка зрения, согласно которой антитела к  $\beta$ 1-адренорецепторам снижают их плотность на мембранах кардиомиоцитов и оказывают изначально защитный эффект на миокард, блокируя чрезмерное возбуждение  $\beta$ 1-адренорецепторов при значительном повышении уровня катехоламинов в крови [30, 31].

Нарастающие до патологических значений антимиеокардиальные антитела к различным антигенам могут быть как причиной развития патологического процесса в миокарде, так и его следствием. На сегодняшний день нет оснований утверждать, что аутоиммунные реакции играют первоначальную роль в развитии патологического процесса. Существует точка зрения, что они инициируются каким-то этиологическим фактором, например, вирусной инфекцией, либо могут быть обусловлены повреждением миокарда при уже развившейся патологии [3, 5, 30]. В любом случае, какое бы отношение ни имели антикардиальные ААТ к патологическому процессу, они служат его маркерами и способствуют его дальнейшему прогрессированию через различные механизмы – активацию комплемент-токсичности, активацию процесса антитело-зависимой клеточной токсичности и т.д. Об этом свидетельствуют имеющиеся в литературе данные о диагностическом, дифференциально-диагностическом, клиническом и прогностическом значении содержания органоспецифических ААТ у пациентов, в том числе и у детей, с различными за-

болеваниями, особенно в тех случаях, где аутоиммунитет играет важную роль в патогенезе [39–41].

Проблема изучения аутоиммунных механизмов в патогенезе аритмий представляется в детской популяции весьма актуальной, особенно если учитывать тот факт, что иммунная система имеет свои особенности в различные возрастные периоды. Несмотря на наличие в организме плода значительного количества В-клеток с иммуноглобулиновыми рецепторами, плазматических клеток, непосредственно синтезирующих антитела очень мало, так как такие факторы, как  $\alpha$ -фетопротеин,  $\alpha$ -2-глобулин, супрессируют функцию гуморального звена иммунной системы. Для новорожденных характерен пассивный антительный иммунитет за счет материнских IgG, концентрация которых прогрессивно нарастает в процессе беременности. При рождении у ребенка концентрация собственного IgG незначительная [42]. На втором году жизни ребенка происходит физиологический переход формирования адаптивного иммунитета, и могут начать образовываться IgG. К 6–8-летнему возрасту у большинства детей иммунологические параметры близки к уровню взрослых [42]. В пубертатный период (у девочек с 12–13 лет, у мальчиков с 14–15 лет) на фоне эндокринной перестройки происходит дисбаланс гуморального и клеточного иммунитета, отмечается снижение массы лимфоидных органов. Изменение концентрации гормонов приводит к повышению показателей гуморального иммунитета [43].

Исследования по изучению роли аутоиммунных процессов в генезе наджелудочковых и желудочковых аритмий в детской популяции единичны, а результаты неоднозначны, за исключением врожденных нарушений проводимости, где таких работ в мировой литературе достаточно и данный аспект уже был нами освещен ранее. Рядом авторов уже предпринимались попытки изучения иммунного статуса у детей с НРС. Так, Кантемирова и соавт. выявили у части детей с НРС аномально низкое сывороточное содержание кардиоспецифических ААТ, что, по мнению авторов, свидетельствовало о нарушении элиминации продуктов естественного катаболизма. Наряду с гипопродукцией кардиоспецифических ААТ у детей раннего и дошкольного возраста с аритмиями была обнаружена гиперпродукция последних. Данный факт авторы связали с недавним возникновением в этой группе иммунно-воспалительного процесса в миокарде, который, по-видимому, инициировал возникновение аритмий, что послужило основанием к назначению противовоспалительной терапии [44].

Таким образом, имеются убедительные доказательства того, что ААТ играют важную роль в развитии нарушений ритма и проводимости сердца различного генеза. В то же время их роль в аритмогенезе у детей и взаимосвязь с различными вариантами



течения тахикардий, особенно в связи со сложными анатомическими и физиологическими изменениями проводящей системы сердца у детей раннего и дошкольного возраста, остаются малоизученными. Необходимы дальнейшие исследования в этой области, что позволит расширить понимание роли антител в развитии сердечно-сосудистых заболеваний в, частности, аутоиммунно-опосредованных аритмий и будет способствовать разработке новых алгоритмов диагностики и лечения.

#### Информация об авторах

*Плотникова Ирина Владимировна*, доктор медицинских наук, руководитель отделения детской кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», старший преподаватель кафедры «Кардиологии» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация;

*Свинцова Лилия Ивановна*, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения детской кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация;

*Джаффарова Ольга Юрьевна*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения детской кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация.

#### Вклад авторов в статью

*ПИБ* – вклад в концепцию исследования, интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*СЛИ* – вклад в концепцию исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание;

*ДОЮ* – вклад в концепцию исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

#### Конфликт интересов

И.В. Плотникова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.И. Свинцова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Ю. Джаффарова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

#### Author Information Form

*Plotnikova Irina V.*, PhD, Head of the Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation; senior lecturer at the Cardiology Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

*Svintsova Liliya I.*, PhD, leading researcher at the Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation;

*Dzhaffarova Olga Y.*, PhD, senior researcher at the Department of Pediatric Cardiology, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Tomsk, Russian Federation.

#### Author Contribution Statement

*PIV* – contribution to the concept of the study, data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*SLI* – contribution to the concept of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content;

*DOYu* – contribution to the concept of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Родионова Е.С., Миронова Н.А., Апарина О.П., Порова М.М., Зыков К.А., Голицын С.П. Роль аутоиммунных реакций в развитии нарушений ритма и проводимости сердца. Терапевтический архив. 2012; 84(4):74-78.
2. Nussinovitch U., Shoenfeld Y. Autoimmunity and heart diseases: pathogenesis and diagnostic criteria. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2009; 57(2):95-104. <https://doi.org/10.1007/s00005-009-0013-1>.
3. Nussinovitch U., Shoenfeld Y. The clinical and diagnostic significance of anti-myosin autoantibodies in cardiac disease. Clin Rev Allergy Immunol. 2013 Feb;44(1):98-108. doi: 10.1007/s12016-010-8229-8.
4. Arola A., Ojala T., Lauerma K., Karikoski R., Ruuskanen O.,

Happonen J.M., Jokinen E. Myocarditis in children--a diagnostic and therapeutic challenge. Duodecim. 2014;130(4):317-25.

5. Bracamonte-Baran W., Čiháková D. Cardiac Autoimmunity: Myocarditis. Adv Exp Med Biol. 2017; 1003: 187–221. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8\_10.

6. Полетаев А.Б. Иммунофизиология иммунопатология (избранные главы). М.: МИА. 2008; 207 с.

7. Notkins A.L. New predictors of disease. Molecules called predictive autoantibodies appear in the blood years before people show symptoms of various disorders. Tests that detected these molecules could warn of the need to take preventive action. Scientific American. 2007; 296:72–79.

8. Zhao L., Fu Z. Roles of Host Immunity in Viral Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. *J Immunol Res.* 2018 May 7;2018:5301548. doi: 10.1155/2018/5301548.
9. Fairfax A., Doniach D. Autoantibodies to cardiac conducting tissue and their characterization by immunofluorescence. *Clin. Exp. Immunol.* 1976; 23:1–8.
10. Yoshikawa T., Baba A., Nagatomo Y. Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy. *Circ. J.* 2009; 73:602–607.
11. Canter C.E., Simpson K.E. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation.* 2014 Jan 7;129(1):115–28. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001372.
12. Kaya Z., Leib C., Katus H.A. Autoantibodies in heart failure and cardiac dysfunction. *Circ. Res.* 2012; 110 (1):145–158. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243360.
13. Nagatomo Y., Tang W.H. Autoantibodies and cardiovascular dysfunction: cause or consequence? *Curr Heart Fail Rep.* 2014; 11(4): 500–508. doi: 10.1007/s11897-014-0217-5.
14. Staudt A., Böhm M., Knebel F., Grosse Y., Bischoff C., Hummel A., Dahm J.B., Borges A., Jochmann N., Wernecke K.D., Wallukat G., Baumann G., Felix S.B. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2002; 106:2448–2453.
15. Baba A., Akaishi M., Shimada M., Monkawa T., Wakabayashi Y., Takahashi M., Nagatomo Y., Yoshikawa T. Complete elimination of cardiodepressant IgG3 autoantibodies by immunoabsorption in patients with severe heart failure. *Circ. J.* 2010;74(7):1372–1378.
16. Caforio A.L., Mahon N.J., Tona F., McKenna W.J. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail.* 2002 Aug;4(4):411–7.
17. Caforio A., Tona F., Bottaro S., Vinci A., Dequal G., D'Aliento L., Thiene G., Iliceto S. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity.* 2008;41(1):35–45. doi: 10.1080/08916930701619235.
18. Camino M., Morales M.D. Beta1-adrenergic receptor antibodies in children with dilated cardiomyopathy. *Front Biosci (Elite Ed).* 2019 Jan 1;11:102–108.
19. Felix S.B., Staudt A. Immunoabsorption as treatment option in dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity.* 2008 Sep;41(6):484–9. doi: 10.1080/08916930802031173.
20. Trimpert C., Herda L.R., Eckerle L.G., Pohle S., Müller C., Landsberger M., Felix S.B., Staudt A. Imunoabsorption in dilated cardiomyopathy: long-term reduction of cardiodepressant antibodies. *Eur. J. Clin. Invest.* 2010; 40:685–691. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02314.x.
21. Madhusudan D., Raju A., Vijaya N. Correlation of maternal autoantibodies with fetal congenital heart block. *J Obstet Gynaecol India* 2016; 66suppl 1:112–6. doi: 10.1007/s13224-015-0813-7.
22. Zuppa A.A., Riccardi R., Frezza S., Gallini F., Luciano R.M., Alighieri G., Romagnoli C., De Carolis S. Neonatal lupus: follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2017;16:427–32. doi: 10.1016/j.autrev.2017.02.010.
23. Buyon J.P., Clancy R.M. Autoantibody-associated congenital heart block: TGFbeta and the road to scar. *Autoimmun. Rev.* 2005; 4:1–7. DOI: 10.1016/j.autrev.2004.04.003.
24. Serdoz L.V., Cappato R. Congenital complete atrioventricular block in the early pediatric population *Heart Int.* 2006; 2(1):1. doi: 10.4081/hi.2006.1.
25. Maisch B., Ristic A.D. Immunological basis of the cardiac conduction and rhythm disorders. *Eur. Heart J.* 2001; 22:813–824. DOI: 10.1053/euhj.2000.2186.
26. Lee H.C., Huang K.T., Wang X.L., Shen W.K. Autoantibodies and Cardiac Arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2011; 8(11):1788–95. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.06.032.
27. Ristic A.D., Maisch B. Cardiac rhythm and conduction disturbances: what is the role of autoimmune mechanisms? *Herz.* 2000 May;25(3):181–8.
28. Полякова Е.Б., Школьников М.А. Значение аутоиммунных механизмов в патофизиологии синдрома слабости синусового узла у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2006; 51(5):46–48.
29. Голицын С.П., Бекбосынова М.С., Тоневский А.Г., Лоладзе Н.В., Новикова Д.С., Никитина Т.Я. Спектральные показатели вариабельности ритма сердца и частота выявления аутоантител к  $\beta$ 1-адренорецепторам у больных с тахикардиями: идиопатическими и на фоне первичных заболеваний миокарда. *Кардиология.* 2006; 4:13–19.
30. Brisinda D., Sorbo A.R., Venuti A., Ruggieri M.P., Manna R., Fenici P., Wallukat G., Hoebeke J., Frustaci A., Fenici R. Anti- $\beta$ -adrenoceptors autoimmunity causing 'idiopathic' arrhythmias and cardiomyopathy. *Circ J.* 2012;76(6):1345–53.
31. Chiale P.A., Rosenbaum M.B., Elizari M.V., Hjalmarson A., Magnusson Y., Wallukat G., Hoebeke J. High prevalence of antibodies against beta1- and beta2- adrenoceptors in patients with primary electrical abnormalities. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 26:864–86. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00262-2.
32. Iwata M., Yoshikawa T., Baba A., Anzai T., Mitamura H., Ogawa S. Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 418–424.
33. Lazzarini P.E., Capecchi P.L., Laghi-Pasini F., Boutjdir M. Autoimmune channelopathies as a novel mechanism in cardiac arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14(9):521–535. doi: 10.1038/nrcardio.2017.61.
34. Ryabkova V.A., Shubik Y.V., Erman M.V., Churilov L.P., Kanduc D., Shoenfeld Y. Lethal immunoglobulins: Autoantibodies and sudden cardiac death. *Autoimmun Rev.* 2019 Feb 14. pii: S1568-9972(19)30037-0. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.005.
35. Capecchi P.L., Laghi-Pasini F., El-Sherif N., Qu Y., Boutjdir M., Lazzarini P.E. Autoimmune and inflammatory K<sup>+</sup>-channelopathies in cardiac arrhythmias: clinical evidence and molecular mechanisms. *Heart Rhythm.* 2019 Feb 14. pii: S1547-5271(19)30139-0. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.02.017.
36. Баталов Р.Е., Суслова Т.Е., Кологривова И.В., Дедкова А.А., Антонченко И.В., Попов С.В. Уровень белка, связывающего жирные кислоты, и концентрация антител к миокарду у пациентов с нарушениями ритма сердца. *Вестник аритмологии.* 2008; 50:21–24.
37. Fu M. Autoantibodies in atrial fibrillation: actors, biomarkers or bystanders? How far have we come? *Cardiology.* 2009;112:178–179. DOI: 10.1159/000149151.
38. Chiale P.A., Ferrari I., Mahler E., Vallazza M.A., Elizari M.V., Rosenbaum M.B., Levin M.J. Differential Profile and Biochemical Effects of Antiautonomic Membrane Receptor Antibodies in Ventricular Arrhythmias and Sinus Node Dysfunction. *Circulation.* 2001;103(13):1765–71.
39. Bergman G., Eliasson H., Mohlert L.A., Wahren-Herlenius M., Sonesson S.E. Progression to first-degree heart block in preschool children exposed in utero to maternal anti-SSA/Ro52 autoantibodies. *Acta Paediatr.* 2012 May;101(5):488–93. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02563.x.
40. Izmirly P., Saxena A., Buyon J.P. Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus. *Curr Opin Rheumatol.* 2017 Sep; 29(5):467–472. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000414.
41. Chera H., Nagar M., Richler A., Pourriahi M., Al-Sadawi M., Gunsburg M., Shoenfeld Y., Rosen Y. Autoantibodies for Cardiac Channels and Sudden Cardiac Death and its Relationship to Autoimmune Disorders. *Curr Cardiol Rev.* 2019;15(1):49–54. doi: 10.2174/1573403X14666180716095201.
42. Титов Л.П., Кирильчик Е.Ю., Канашкова Т.А. Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма. *Медицинские новости.* 2009; 5:7–16.
43. Климов В.В. Иммунная система и основные формы иммунопатологий: учебное пособие. Ростов-н/Д : Феникс. 2006. 224 с.
44. Кантемирова М.Г., Луценко Я.В., Абросимова А.А., Чулкова А.А., Дегтярева Е.А. Возрастные аспекты содержания кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями. *Международный журнал интервенционной кардиологии.* 2010; 21:49–53.

## REFERENCES

1. Rodionova E.S., Mironova N.A., Aparina O.P., Rogova M.M., Zikov K.A., Golytsyn S.P. The role of autoimmune reactions in development of cardiac arrhythmia and conduction disturbances. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2012; 84(4):74-78. (In Russian)
2. Nussinovitch U., Shoenfeld Y. Autoimmunity and heart diseases: pathogenesis and diagnostic criteria. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2009; 57(2):95-104. <https://doi.org/10.1007/s00005-009-0013-1>.
3. Nussinovitch U., Shoenfeld Y. The clinical and diagnostic significance of anti-myosin autoantibodies in cardiac disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013 Feb;44(1):98-108. doi: 10.1007/s12016-010-8229-8.
4. Arola A., Ojala T., Lauerma K., Karikoski R., Ruuskanen O., Happonen J.M., Jokinen E. Myocarditis in children--a diagnostic and therapeutic challenge. *Duodecim*. 2014;130(4):317-25.
5. Bracamonte-Baran W., Čiháková D. Cardiac Autoimmunity: Myocarditis. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1003: 187-221. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8\_10.
6. Poletaev A.B. Immunophysiology Immunopathology (selected chapters). M.: MIA. 2008; 207 p.
7. Notkins A.L. New predictors of disease. Molecules called predictive autoantibodies appear in the blood years before people show symptoms of various disorders. Tests that detected these molecules could warn of the need to take preventive action. *Scientific American*. 2007; 296:72-79.
8. Zhao L., Fu Z. Roles of Host Immunity in Viral Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. *J Immunol Res*. 2018 May 7;2018:5301548. doi: 10.1155/2018/5301548.
9. Fairfax A., Doniach D. Autoantibodies to cardiac conducting tissue and their characterization by immunofluorescence. *Clin. Exp. Immunol*. 1976; 23:1-8.
10. Yoshikawa T.I., Baba A., Nagatomo Y. Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy. *Circ. J*. 2009; 73:602-607.
11. Canter C.E., Simpson K.E. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation*. 2014 Jan 7;129(1):115-28. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001372.
12. Kaya Z., Leib C., Katus H.A. Autoantibodies in heart failure and cardiac dysfunction. *Circ. Res*. 2012; 110 (1):145-158. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243360.
13. Nagatomo Y., Tang W.H. Autoantibodies and cardiovascular dysfunction: cause or consequence? *Curr Heart Fail Rep*. 2014; 11(4): 500-508. doi: 10.1007/s11897-014-0217-5.
14. Staudt A., Böhm M., Knebel F., Grosse Y., Bischoff C., Hummel A., Dahm J.B., Borges A., Jochmann N., Wernecke K.D., Wallukat G., Baumann G., Felix S.B. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2002; 106:2448-2453.
15. Baba A., Akaishi M., Shimada M., Monkawa T., Wakabayashi Y., Takahashi M., Nagatomo Y., Yoshikawa T. Complete elimination of cardiodepressant IgG3 autoantibodies by immunoadsorption in patients with severe heart failure. *Circ. J*. 2010;74(7):1372-1378.
16. Caforio A.L., Mahon N.J., Tona F., McKenna W.J. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail*. 2002 Aug;4(4):411-7.
17. Caforio A., Tona F., Bottaro S., Vinci A., Dequal G., Daliento L., Thiene G., Iliceto S. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity*. 2008;41(1):35-45. doi: 10.1080/08916930701619235.
18. Camino M., Morales M.D. Beta1-adrenergic receptor antibodies in children with dilated cardiomyopathy. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2019 Jan 1;11:102-108.
19. Felix S.B., Staudt A. Immunoadsorption as treatment option in dilated cardiomyopathy. *Autoimmunity*. 2008 Sep;41(6):484-9. doi: 10.1080/08916930802031173.
20. Trimpert C., Herda L.R., Eckerle L.G., Pohle S., Müller C., Landsberger M., Felix S.B., Staudt A. Immunoadsorption in dilated cardiomyopathy: long-term reduction of cardiodepressant antibodies. *Eur. J. Clin. Invest*. 2010; 40:685-691. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02314.x.
21. Madhusudan D., Raju A., Vijaya N. Correlation of maternal autoantibodies with fetal congenital heart block. *J Obstet Gynaecol India* 2016; 66suppl 1:112-6. doi: 10.1007/s13224-015-0813-7.
22. Zuppa A.A., Riccardi R., Frezza S., Gallini F., Luciano R.M., Alighieri G., Romagnoli C., De Carolis S. Neonatal lupus: follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2017;16:427-32. doi: 10.1016/j.autrev.2017.02.010.
23. Buyon J.P., Clancy R.M. Autoantibody-associated congenital heart block: TGFbeta and the road to scar. *Autoimmun. Rev*. 2005; 4:1-7. DOI: 10.1016/j.autrev.2004.04.003.
24. Serdoz L.V., Cappato R. Congenital complete atrioventricular block in the early pediatric population *Heart Int*. 2006; 2(1):1. doi: 10.4081/hi.2006.1.
25. Maisch B., Ristic A.D. Immunological basis of the cardiac conduction and rhythm disorders. *Eur. Heart J*. 2001; 22:813-824. DOI: 10.1053/euhj.2000.2186.
26. Lee H.C., Huang K.T., Wang X.L., Shen W.K. Autoantibodies and Cardiac Arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2011; 8(11):1788-95. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.06.032
27. Ristic A.D., Maisch B. Cardiac rhythm and conduction disturbances: what is the role of autoimmune mechanisms? *Herz*. 2000 May;25(3):181-8.
28. Polyakova E.B., Shkolmkova M.A. Significance of autoimmune mechanisms in the pathophysiology of sick sinus syndrome in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2006; 51(5):46-48. (In Russian)
29. Golitsyn S.P., Bekbosynov M.S., Tonevitskiy A.G., Loladze N.V., Novikova D.S., Nikitina T.Ya. Spectral indices of heart rate variability and the frequency of detection of autoantibodies to  $\beta$ 1-adrenoreceptors in patients with tachyarrhythmias: idiopathic and with primary myocardial diseases. *Kardiologia*. 2006; 4:13-19. (In Russian)
30. Brisinda D., Sorbo A.R., Venuti A., Ruggieri M.P., Manna R., Fenici P., Wallukat G., Hoebeke J., Frustaci A., Fenici R. Anti- $\beta$ -adrenoceptors autoimmunity causing 'idiopathic' arrhythmias and cardiomyopathy. *Circ J*. 2012;76(6):1345-53.
31. Chiale P.A., Rosenbaum M.B., Elizari M.V., Hjalmarson A., Magnusson Y., Wallukat G., Hoebeke J. High prevalence of antibodies against beta1- and beta2- adrenoreceptors in patients with primary electrical abnormalities. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1995; 26:864-86. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00262-2.
32. Iwata M., Yoshikawa T., Baba A., Anzai T., Mitamura H., Ogawa S. Autoantibodies against the second extracellular loop of beta1-adrenergic receptors predict ventricular tachycardia and sudden death in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2001; 37: 418-424.
33. Lazzerini P.E., Capecchi P.L., Laghi-Pasini F., Boutjdir M. Autoimmune channelopathies as a novel mechanism in cardiac arrhythmias. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14(9):521-535. doi: 10.1038/nrcardio.2017.61.
34. Ryabkova V.A., Shubik Y.V., Erman M.V., Churilov L.P., Kanduc D., Shoenfeld Y. Lethal immunoglobulins: Autoantibodies and sudden cardiac death. *Autoimmun Rev*. 2019 Feb 14. pii: S1568-9972(19)30037-0. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.005.
35. Capecchi P.L., Laghi-Pasini F., El-Sherif N., Qu Y., Boutjdir M., Lazzerini P.E. Autoimmune and inflammatory K<sup>+</sup>-channelopathies in cardiac arrhythmias: clinical evidence and molecular mechanisms. *Heart Rhythm*. 2019 Feb 14. pii: S1547-5271(19)30139-0. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.02.017.
36. Batalov R.E., Suslova T.E., Kologrivova I.V., Dedkova A.A., Antonchenko I.V., Popov S.V. The level of protein, fatty acid binder, and the concentration of antibodies to the myocardium in patients with heart rhythm disorders. *Vestnik aritmologii*. 2008; 50:21-24. (In Russian)



37. Fu M. Autoantibodies in atrial fibrillation: actors, biomarkers or bystanders? How far have we come? *Cardiology*. 2009;112:178–179. DOI: 10.1159/000149151.
38. Chiale P.A., Ferrari I., Mahler E., Vallazza M.A., Elizari M.V., Rosenbaum M.B., Levin M.J. Differential Profile and Biochemical Effects of Antiautonomic Membrane Receptor Antibodies in Ventricular Arrhythmias and Sinus Node Dysfunction. *Circulation*. 2001;103(13):1765–71.
39. Bergman G., Eliasson H., Mohlkert L.A., Wahren-Herlenius M., Sonesson S.E. Progression to first-degree heart block in preschool children exposed in utero to maternal anti-SSA/Ro52 autoantibodies. *Acta Paediatr*. 2012 May;101(5):488–93. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2011.02563.x.
40. Izmirly P., Saxena A., Buyon J.P. Progress in the pathogenesis and treatment of cardiac manifestations of neonatal lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Sep; 29(5):467–472. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000414.
41. Chera H., Nagar M., Richler A., Pourriahi M., Al-Sadawi M., Gunsburg M., Shoenfeld Y., Rosen Y. Autoantibodies for Cardiac Channels and Sudden Cardiac Death and its Relationship to Autoimmune Disorders. *Curr Cardiol Rev*. 2019;15(1):49–54. doi: 10.2174/1573403X14666180716095201.
42. Titov L.P., Kirilychik E.Yu., Kanashkova T.A. Features of the structure, development and functioning of the immune system of the child's body. *Meditynskie novosti*. 2009; 5:7–16. (In Russian)
43. Klimov V.V. The immune system and the main forms of immunopathology: a manual. Rostov-na-Dony: Feniks. 2006. 224 p. (In Russian)
44. Kantemirova M.G., Lutsenko Ya.V., Abrosimova A.A., Chulkova A.A., Dyagtereva E.A. Age aspects of cardiospecific autoantibodies in children with arrhythmias. *International Journal of Interventional Cardioangiology*. 2010; 21:49–53. (In Russian)

**Для цитирования:** И.В. Плотникова, Л.И. Свинцова, О.Ю. Джаффарова. Роль аутоантител к различным клеточным и внутриклеточным структурам сердца у детей при нарушениях ритма (обзор литературы). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019; 8 (3): 96–103. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-96-103

**To cite:** I.V. Plotnikova, L.I. Svintsova, O.Yu. Dzhaifarova. The role of autoantibodies in various cellular and intracellular cardiac structures in children with heart rhythm disturbances (a review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (3): 96–103. DOI: 10.17802/2306-1278-2019-8-3-96-103